Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 36, No. 2, Summer 2026 ORIGINAL ARTICLE

Comparative study of the effects of hydroalcoholic extract of *Citrullus colocynthis* and pioglitazone on Insulin, Serum Glucose, HbA1c, Resistin, TNF-α, and Total Antioxidant Capacity (TAC) in type 2 diabetic male rats

Marzieh Havasi[1], Salar Bakhtiary[2], Karimhe Haghani[3], Ali Seidkhani Nahal[3]
[1] MSc, Department of Clinical Biochemistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[2] Professor, Department of Clinical Biochemistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[3] Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Abstract

Background: Type 2 diabetes is one of the most common metabolic disorders worldwide, and the number of patients is rapidly increasing. Although conventional drugs and insulin injections help to control it, they often are associated with side effects. Therefore, research on herbal treatments such as *Citrullus colocynthis* has gained importance as an effective and safer alternative.
Materials and methods: In this study, 60 male rats were studied in 6 groups of ten, then the rats were made diabetic using streptozotocin (except the control group). After confirming diabetes and measuring blood sugar, the animals were treated with doses of 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg, hydroalcoholic extract and 10 mg/kg pioglitazone for three consecutive weeks; then insulin, serum glucose, HbA1c, resistin, TNF-α and total antioxidant capacity (TAC) were measured. Finally, the collected data were analyzed using SPSS software.
Results: After induction of diabetes with streptozotocin, the mean blood glucose level in diabetic groups significantly increased compared with the control group ($p<0.001$). Treatment with the hydroalcoholic extract of *Citrullus colocynthis* and pioglitazone significantly reduced blood glucose and HbA1c levels compared with the diabetic control group. In addition, resistin and TNF-α levels were significantly elevated in the diabetic control group, while treatment with the extract and pioglitazone significantly decreased these markers. Furthermore, insulin levels and total antioxidant capacity (TAC) were reduced in the diabetic control group, whereas treatment with the extract and pioglitazone significantly increased these parameters.
Conclusion: Overall, it seems that the extract of *Citrullus colocynthis* is an effective treatment for controlling diabetes and preventing its complications, including cardiovascular disorders, by increasing insulin, reducing blood sugar, reducing glycosylated hemoglobin, reducing the adipokine that predisposes an individual to type 2 diabetes, namely Resistin, reducing inflammatory factors (TNF-α) and increasing total antioxidant capacity.
Keywords: *Citrullus colocynthis, Pioglitazone, Type 2 diabetes, Blood glucose, Resistin, Insulin, Tumor necrosis factor, HbA1c, TAC.*

Cited as: Havasi M, Bakhtiary S, Haghani K, Seidkhani Nahal A. Comparative study of the effects of hydroalcoholic extract of Citrullus colocynthis and pioglitazone on insulin, serum glucose, HbA1c, resistin, TNF-α, and total antioxidant capacity (TAC) in type 2 diabetic male rats. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2026; 36(2): **166-176.**

Correspondence to: Salar Bakhtiary
Tel: *+98 9350637613*
E-mail: bakhtiyaribio@gmail.com
ORCID ID: 0000-0000-2500-269x
Received: 26 Oct 2025; **Accepted:** 25 Feb 2026

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۶، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۵، صفحات ۱۶۶ تا ۱۷۶

Original Article

مقایسه اثرات عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل و داروی پیوگلیتازون بر انسولین، گلوکز سرم، HbA1c، رزیستین، TNF-α و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) در رت‌های نر دیابتی نوع II

مرضیه هواسی[۱]، سالار بختیاری[۲]، کریمه حقانی[۳]، علی صیدخانی نهال[۳]

[۱] کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
[۲] استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
[۳] دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک جهان است که تعداد مبتلایان آن رو به افزایش است. داروهای رایج و تزریق انسولین در کنترل آن مؤثرند، اما عوارض جانبی زیادی دارند. به همین دلیل، تحقیق درباره درمان‌های گیاهی مانند Citrullus colocynthis به‌عنوان جایگزینی مؤثر و کم‌عارضه اهمیت یافته است.*

روش بررسی: *در این مطالعه، ۶۰ راس رت صحرایی نر در ۶ گروه ده‌تایی قرار داده شدند. سپس رت‌ها با استفاده از استرپتوزوتوسین دیابتی شدند (به جز گروه شاهد). پس از تایید دیابتی شدن و اندازه‌گیری قندخون، حیوانات به مدت سه هفته متوالی با دوزهای ۱۰۰mg/kg، mg/kg ۲۰۰، ۴۰۰mg/kg، عصاره هیدروالکلی و ۱۰mg/kg پیوگلیتازون تیمار شدند. سپس انسولین، گلوکز سرم، HbA1c، رزیستین، TNF-α و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) اندازه‌گیری شدند. در پایان اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS تحلیل شدند.*

یافته‌ها: *پس از القای دیابت با استرپتوزوتوسین، میانگین گلوکز خون در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۰۱$). درمان با عصاره هیدروالکلی Citrullus colocynthis و پیوگلیتازون موجب کاهش معنی‌دار گلوکز خون و HbA1c نسبت به گروه دیابتی شاهد شد. همچنین سطح رزیستین و TNF-α در گروه دیابتی شاهد افزایش معنی‌داری داشت و تیمار با عصاره و پیوگلیتازون باعث کاهش این شاخص‌ها گردید. از سوی دیگر، سطح انسولین و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) در گروه دیابتی شاهد کاهش یافته بود، در حالی‌که درمان با عصاره و پیوگلیتازون موجب افزایش معنی‌دار آن‌ها شد.*

نتیجه‌گیری: *در مجموع به نظر می‌رسد که عصاره هندوانه ابوجهل با افزایش انسولین، کاهش قند خون، کاهش میزان هموگلوبین گلیکوزیله، کاهش آدیپوکاین مستعدکننده فرد به دیابت نوع ۲ یعنی Resistin ، کاهش فاکتورهای التهابی (TNF-α) و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام ، درمان موثری جهت کنترل دیابت و پیشگیری از عوارض ناشی از آن، مانند اختلالات قلبی-عروقی باشد.*

واژگان کلیدی: *هندوانه‌ابوجهل، پیوگلیتازون، دیابت نوع ۲، گلوکز خون،رزیستین، انسولین، فاکتور نکروز تومور، HbA1c، TAC.*

مقدمه

دیابت قندی اختلال مشترک متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است که با افزایش سطح گلوکز خون پس از مصرف غذا و هنگام گرسنگی مشخص می‌شود (۱). آمار مبتلایان به این بیماری در دنیا حدود ۱۰-۵٪ است، که این میزان طبق گزارش WHO به ۴۳۹ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ خواهد رسید. دیابت

آدرس نویسنده مسئول: ایلام، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، گروه بیوشیمی بالینی، سالار بختیاری (email: bakhtiyaribio@gmail.com
ORCID ID: 0000-0000-2500-269x
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۸/۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۲/۶

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

نوع ۱ به طور معمول در بین جوانان با نقص و تخریب سلول‌های بتای پانکراس و عدم تولید انسولین تشخیص داده می‌شود، در حالی که دیابت نوع ۲ معمولا در بزرگسالی شروع می‌شود و با تولید ناکافی انسولین و از دست رفتن پاسخ سلولی به انسولین همراه است (۲).

امروزه داروهای شیمیایی ضد دیابتی، مانند متفورمین، گلی‌بن کلامید و پیوگلیتازون مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳). البته داروهایی که اخیرا برای کنترل این بیماری استفاده می‌شوند اثرات جانبی متعددی دارند، به طور مثال متفورمین دارای اثرات جابی مثل هیپوگلیسمی، تهوع، استفراغ، نفخ، اسهال یا یبوست و خستگی است (۴). با توجه به این عوارض متعدد استفاده از داروهای گیاهی به دلیل ارزان بودن، در دسترس بودن و عوارض جانبی کمتر مورد توجه دانشمندان قرارگرفته است (۵). گیاه درمانی (فیتوتراپی) برای درمان دیابت تاریخچه طولانی دارند، یکی از درمان‌های گیاهی ضد دیابتی Citrullus colocynthis(هندوانه ابوجهل) است که به سیب تلخ مشهوراست و به طور طبیعی در مناطق گرمسیری و بیابانی آسیا و آفریقا و ناحیه مدیترانه رشد می‌کند (۶). همچنین این گیاه در جنوب شرقی ایران، به صورت محلی بعنوان هندوانه‌ابوجهل، خربزه روباه، حنظل، مراره‌الصحاری یا علقم شناخته شده و توسط مناطق روستایی به عنوان ضد دیابت، استفاده می‌شود. غربالگری فیتوشیمیایی مشخص کرده است که عصاره C.colocynthis دارای تری‌ترپن، فلاوونوئید، آلکالوئید، گلیکوزید و ترکیبات ساپونینی است (۷). Ghauri, A و همکارانش و همچنین Lenzen, S نشان دادند که عصاره Citrus colocynthis پتانسیل ضد دیابتی دارد (۸، ۹). از جمله داروهای شیمیایی می‌توان پیوگلیتازون را نام برد که در کنترل دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود. این دارو در بین داروهای خوراکی ضد دیابت، سومین گروه تیازولیدین دیون است و اولین تروگلیتازون است، که دیگر به دلیل سمیت کبدی موجود نیست و و دومین روزیگلیتازون است که هنوز در بازار وجود دارد (۱۰). پیوگلیتازون گلوکونئوژنز کبدی را مهار می کند و جذب گلوکز محیطی و اسپلانکنیک را افزایش می دهد. همچنین افراد دیابتی می‌توانند با مصرف این دارو عوارض ناشی از آن را تحمل کنند. از شایع ترین عوارض جانبی پیوگلیتازون می توان به افزایش وزن و ادم اشاره کرد، همچنین این دارو هیچگونه تداخل دارویی شناخته شده‌ای با سایر داروها ندارد (۱۱)، ولی تاکنون مطالعه‌ای مقایسه‌ای بین اثر عصاره هندوانه ابوجهل بر دیابت با داروهای موجود ضد دیابت مانند پیوگلیتازون صورت نگرفته است. در رابطه با بیماری دیابت نوع ۲ در رت مدل‌هایی در مطالعات مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از جمله این مدل‌های دیابتی می توان به مدل هایی که توسط داروی آلوکسان و استرپتوزوتوسین ایجاد می شود اشاره کرد. در این مدل‌ها، برای القای دیابت نوع ۲ از داروهایی مانند آلوکسان و استرپتوزوتوسین که موجب تخریب سلول‌های بتای‌پانکراس می‌شوند می‌توان استفاده کرد. بنابراین در این مطالعه از STZ (Streptozocin) که یک ترکیب هیدروفیلیک است و برای ورود به داخل سلول نیاز به ناقل دارد استفاده شد (۱۲). STZ توسط استرپتومیست آکروموژنز سنتز می‌شود و هر دو نوع دیابت شدید نوع ۱ و نوع ۲ را بسته به میزان دوز تزریقی القا می‌کند، امروزه همچنین از آلوکسان برای القای دیابت نوع ۲ استفاده می‌کنند (۱۳). اثرات ضددیابتی گیاه هندوانه ابوجهل بر روی رت‌ها به اثبات رسیده است که سبب کاهش قندخون و کاهش چربی‌های خون می‌گردد (۱۴). با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای بر روی مکانیسم اثر عصاره گیاه هندوانه ابوجهل بر برخی فاکتورهای بیوشیمیایی رت‌های دیابتی نوع ۲ انجام نشده است؛ لذا هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات عصاره این گیاه و داروی شیمیایی پیوگلیتازون بر روی انسولین، گلوکز سرم،HbA1c (Hemoglobin A1c)، رزیستین، TNF-α (Tumor necrosis factor- α) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) در رت‌های دیابتی است.

مواد و روشها

در این مطالعه ۶۰ رت نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ گرم را در ۶ گروه ده تایی قرار گرفتند. انتخاب ۶ گروه به دلیل پوشش کامل متغیرهای مورد نیاز در طرح آزمایشی شامل کنترل‌های مثبت دیابتی شاهد و منفی کنترل بدون دریافت هیچگونه دارویی و دوزهای مختلف مداخله بود. اندازه نمونه ۱۰ مورد، بر اساس تحلیل قدرت آماری Power Analysis و با هدف دستیابی به توان آماری قابل قبول معمولاً ۸۰٪ برای تشخیص تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها در متغیرهای اولیه (گلوکز و انسولین و...) در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ تعیین شد. این اندازه نمونه، تعادلی بین اعتبار آماری و ملاحظات اخلاقی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ایجاد می‌کند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام (باکد اخلاق: IR.MEDILAM.REC.1398.032) تایید شد. سپس گروه بندی‌ها به این صورت که گروه اول کنترل، گروه دوم دیابتی شاهد، گروه سوم دیابتی دریافت کننده دوز ۱۰۰mg/kg عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل، گروه چهارم دیابتی دریافت

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

کننده دوز mg/kg ۲۰۰ عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل، گروه پنجم دیابتی دریافت کننده دوز mg/kg ۴۰۰ عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل و گروه ششم دیابتی دریافت کننده mg/kg ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارو پیوگلیتازون بودند. در ابتدا عصاره این گیاه تهیه و رقت بندی شد به این صورت که عصاره هیدروالکلی اتانول ۷۰ درصد با نسبت ۱:۱۰ وزنی (گیاه به حلال) به روش سوکسوله به مدت ۸ ساعت در دمای ۷۸ درجه سانتی‌گراد استخراج شد (۱۵). سپس به رت‌ها مدت ۲ هفته رژیم غذایی پر چرب داده شد و بعد از این رژیم با استفاده از داروی استرپتوزتوسین با دوز mg/kg ۳۵ (میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت درون صفاقی دیابت نوع ۲ را در آن‌ها القا کردیم، و بعد تایید ایجاد دیابت نوع ۲ به مدت ۲۸ روز درمان با عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل و داروی پیوگلیتازون به صورت گاواژ دهانی انجام گرفت. در پایان مطالعه از قلب رت‌ها خون‌گیری صورت گرفت، بدین ترتیب که پس از بیهوشی با تزریق mg/kg ۵۰ کتامین و زایلازین، با استفاده از سرنگ انسولین خون‌گیری انجام شد. سپس سرم آن با سانتریفوژ در دور ۳۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه جدا شد.

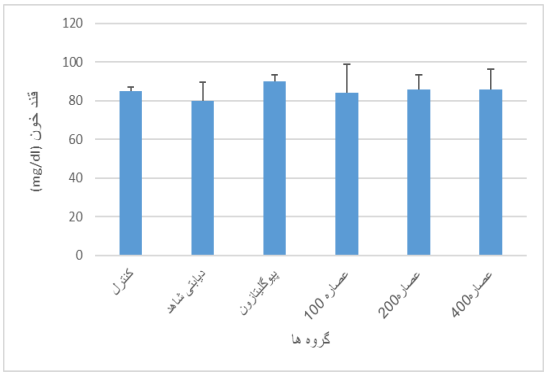
اندازه‌گیری گلوکز سرم با استفاده از کیت‌های پارس آزمون و دستگاه اتوانالیزر انجام شد. اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله با دستگاه NycoCard Reader و با کیت‌های مخصوص نایکوکارد اندازه گیری شد. همچنین اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی مانند انسولین، رزیستین و TNF-α با استفاده از کیت‌های الایزا انجام شد. از طرفی ظرفیت آنتی اکسیدانی تام با آزمون FRAP انجام شد و در پایان محلول‌های حاصل از این آزمون با دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری شدند.

جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. و داده‌هایی که نرمال بودند از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و آزمون تعقیبی Post-hoc Tukey استفاده شد (مانند داده های قند خون و انسولین و رزیستین ، هموگلوبین گلیکوزیله و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام)، و آن دسته از داده‌های غیرنرمال هم ابتدا Transform بر مبنای لگاریتم ۱۰ شدند و باز جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها آزمون کلموگروف-اسمیرنوف انجام دادیم و داده ها نرمال شدند و در ادامه از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و آزمون تعقیبی Post-hoc Tukey استفاده کردیم (مانند داده های TNF-α). سطح معنی‌داری برای تمام تحلیل‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

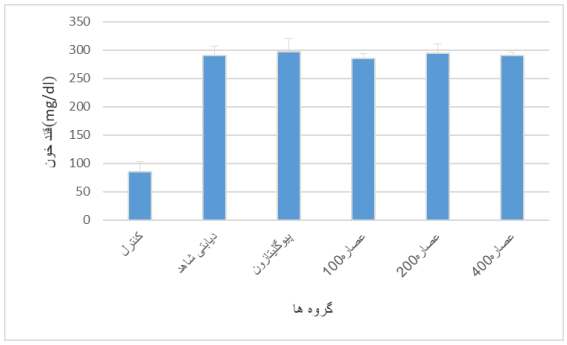
تغییرات میزان قند خون در سه مرحله از مطالعه

گلوکز خون در این مطالعه در طی ۳ مرحله، مرحله اول قبل از شروع کار، مرحله دوم بعد از دیابتی شدن، مرحله سوم بعد از درمان با دارو و عصاره اندازه‌گیری شد که در مرحله اول مرحله بین تمامی گروه‌ها اختلاف معنی‌داری دیده نشد.



نمودار ۱. تغییرات گلوکز خون در گروه‌های مورد مطالعه (n=10)

در مرحله که بعد از القای دیابت انجام گرفت، بین میانگین گلوکز خون گروه کنترل و تمامی گروه‌های دیگر اختلاف معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۰۰۱).

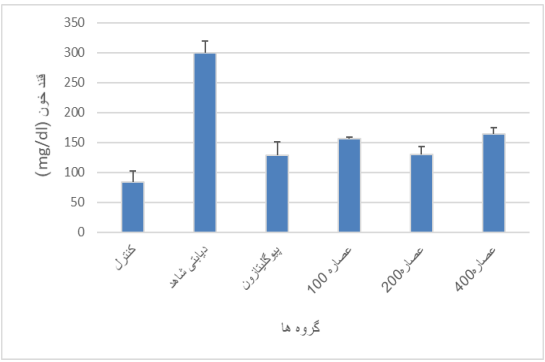


نمودار ۲. تغییرات گلوکز خون در گروه‌های مورد مطالعه (n=10)

در مرحله سوم از اندازه گیری قندخون که بعد از درمان با عصاره و دارو انجام شد، بین میانگین گلوکز خون گروه کنترل: با گروه دیابتی شاهد (p<۰/۰۰۰۱) و با گروه دریافت‌کننده عصاره mg/kg ۱۰۰ (p<۰/۰۱)، با گروه دریافت‌کننده عصاره mg/kg ۴۰۰ (p<۰/۰۰۰۱)، اختلاف معنی‌داری وجود داشت، ولی با گروه دریافت‌کننده داروی

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

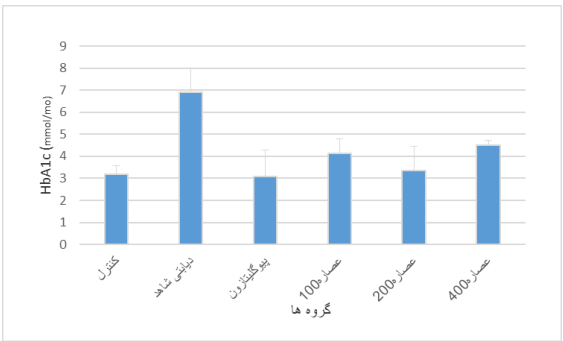
پیوگلیتازون و گروه عصاره ۲۰۰ mg/kg اختلافی دیده نشد. همچنین میانگین گلوکزخون در گروه دیابتی شاهد با گروه دریافت کننده داروی پیوگلیتازون (p<۰/۰۱)، با گروه دریافت‌کننده عصاره ۱۰۰ mg/kg (p<۰/۰۳)، با گروه دریافت‌کننده عصاره ۲۰۰ mg/kg (p<۰/۰۱)، اختلاف معنی‌دار داشت و با گروه دریافت‌کننده عصاره ۴۰۰ mg/kg اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۴) داشت. در سایر گروه‌ها با هم تفاوت معنی‌داری دیده نشد.



نمودار ۳. تغییرات گلوکز خون در گروه‌های مورد مطالعه (n=10)

تغییرات HbA1c در گروه‌های مورد مطالعه

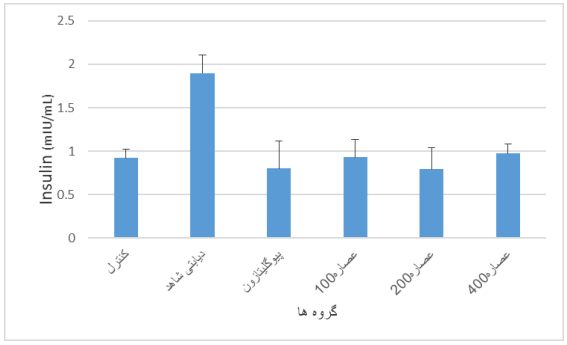
میانگین HbA1c در گروه دیابتی شاهد با تمامی گروه‌ها اختلاف معنی‌دار داشت که به ترتیب با گروه کنترل (p<۰/۰۰۰۱)، با گروه دریافت‌کننده داروی پیوگلیتازون (p<۰/۰۰۰۱)، با گروه عصاره ۱۰۰ mg/kg (p<۰/۰۳)، با گروه عصاره ۲۰۰ mg/kg (p<۰/۰۰۰۱)، و با گروه عصاره ۴۰۰ mg/kg (p<۰/۰۱)، اختلاف معنی‌دار داشت. در بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری ندیدیم.



نمودار ۴. تغییرات HbA1c در گروه‌های مورد مطالعه (n=10)

تغییرات انسولین در گروه‌های مورد مطالعه

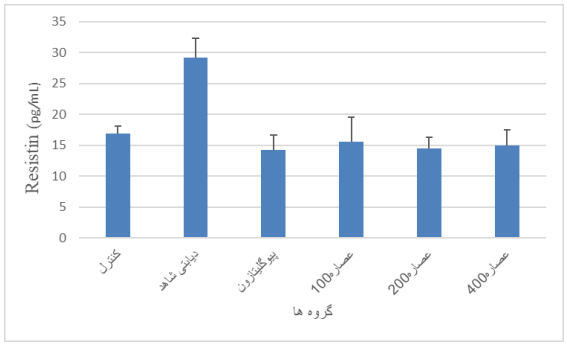
میانگین انسولین در گروه دیابتی شاهد با تمامی گروه‌ها دارای اختلاف معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۰۱). گروه کنترل و عصاره ۱۰۰ mg/kg و عصاره ۴۰۰ mg/kg با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. ولی همین گروه‌ها (عصاره ۱۰۰ mg/kg و عصاره ۴۰۰ mg/kg) با گروه عصاره ۲۰۰ mg/kg و گروه دریافت‌کننده داروی پیوگلیتازون دارای اختلاف معنی‌داری بودند (هر دو p<۰/۰۴۱).



نمودار ۵. تغییرات انسولین در گروه‌های مورد مطالعه (n=10)

تغییرات رزیستین در گروه‌های مورد مطالعه

میانگین رزیستین در گروه دیابتی شاهد با تمامی گروه‌ها دارای اختلاف معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۰۱). همچنین گروه کنترل با گروه دریافت‌کننده داروی پیوگلیتازون و گروه عصاره ۲۰۰ mg/kg (p<۰/۰۴۱)، با گروه عصاره ۱۰۰ mg/kg (p<۰/۰۳۷)، و با گروه عصاره ۴۰۰ mg/kg (p<۰/۰۴) اختلاف معنی‌داری داشت. گروه دریافت‌کننده داروی پیوگلیتازون با گروه عصاره ۲۰۰ mg/kg اختلاف معنی‌داری نداشت و این دو گروه با گروه عصاره ۱۰۰ mg/kg دارای اختلاف معنی‌داری بودند (p<۰/۰۴۸)، اما با گروه عصاره ۴۰۰ mg/kg تفاوت معنی‌داری نداشتند.



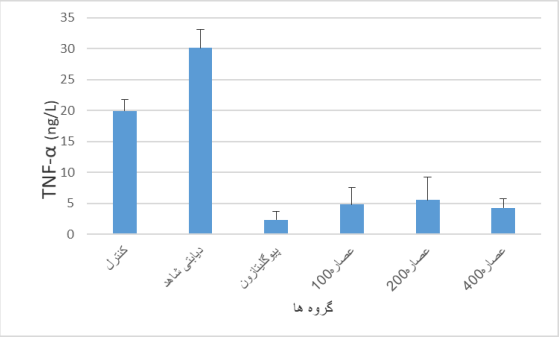
نمودار ۶. تغییرات *رزیستین* در گروه‌های مورد مطالعه (n=10)

تغییرات *TNF-α* در گروه‌های مورد مطالعه

در میانگین *TNF-α* *گروه کنترل و گروه دیابتی شاهد* با تمامی گروه‌ها اختلاف معنی‌داری داشتند (p<۰/۰۰۰۱).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

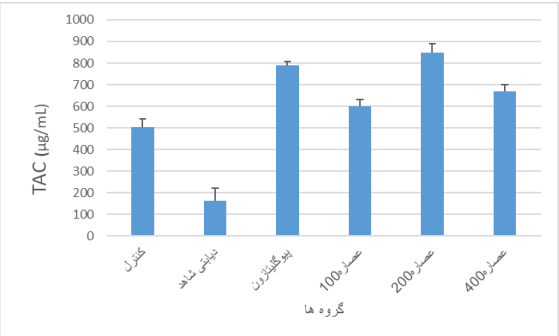
همچنین بین گروه کنترل و دیابتی شاهد اختلاف معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۰۳)، درحالی‌که در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری دیده نشد.



نمودار ۷. تغییرات *TNF-α* در گروه‌های مورد مطالعه (n=10)

تغییرات ظرفیت آنتی اکسیدانی تام(TAC) در گروه های مورد مطالعه

میانگین TAC (Total Antioxidant Capacity) در گروه دیابتی شاهد با تمامی گروه‌ها دارای اختلاف معنی‌داری بود: با گروه کنترل (p<۰/۰۱)، با گروه عصاره ۲۰۰ mg/kg و گروه دریافت‌کننده داروی پیوگلیتازون (هر دو p<۰/۰۰۰۱)، با گروه عصاره ۱۰۰ mg/kg و گروه عصاره ۴۰۰ mg/kg (هر دو p<۰/۰۱۲). همچنین میانگین TAC در گروه کنترل با گروه عصاره ۲۰۰ mg/kg و گروه دریافت کننده داروی پیوگلیتازون تفاوت معنی‌داری داشت (هر دو p<۰/۰۰۵). گروه دریافت‌کننده داروی پیوگلیتازون و گروه عصاره ۲۰۰ mg/kg با گروه‌های عصاره ۱۰۰ mg/kg و عصاره ۴۰۰ mg/kg تفاوت معنی‌داری داشتند (هر دو p<۰/۰۱).



نمودار ۸. تغییرات *TAC* در گروه‌های مورد مطالعه (n=10)

بحث

با توجه به شیوع گسترده و چالش‌های مزمن مدیریت دیابت نوع ۲، به‌ویژه در زمینه مقاومت به انسولین و اختلالات متابولیسم گلوکز، امروزه توجه فزاینده‌ای به پتانسیل داروهای گیاهی به عنوان یک راهکار درمانی مکمل، مقرون‌به‌صرفه و با عوارض جانبی کمتر معطوف شده است. مطالعات علمی متعددی نشان می‌دهند که بسیاری از عصاره‌ها و ترکیبات فعال موجود در منابع گیاهی، از طریق مکانیسم‌های پیچیده‌ای مانند افزایش حساسیت گیرنده‌های انسولین، کاهش تولید گلوکز کبدی، بهبود جذب گلوکز در بافت‌های محیطی، و همچنین تعدیل مسیرهای التهابی مرتبط با مقاومت به انسولین، قادر به تنظیم مؤثر سطح گلوکز خون هستند. این رویکرد طبیعی، نه تنها یک جایگزین کم‌هزینه برای بیماران، بلکه یک استراتژی بلندمدت برای بهبود کلی شاخص‌های متابولیک، از جمله هموگلوبین A1c، فراهم می‌آورد و بدین ترتیب، می‌تواند نقش حمایتی حیاتی در مدیریت پایدار این بیماری متابولیک ایفا نماید (۱۴). در همین راستا نتایج تحقیق حاضر نیز نشان داد که مصرف غلظت‌های مختلف عصاره و داروی پیوگلیتازون باعث کاهش مقدار قند خون رت‌های دیابتی شد، اما اثر غلظت عصاره ۲۰۰ در جهت کاهش قند خون در مقایسه با غلظت‌های دیگر عصاره، موثرتر و ملموس‌تر به نظر می‌رسد، زیرا باعث کاهش بیشتر قند خون در گروه های مورد مطالعه مانند داروی پیوگلیتازون شد (نمودار ۳). داروی پیوگلیتازون به تنهایی موجب کاهش معنی دار قندخون رت‌های دیابتی شد، ولی آنچه که در نتایج مطالعه بسیار جلب توجه می‌کند این است که غلظت‌های مختلف عصاره هیدورالکی هندوانه‌ابوجهل به طور واحد و بدون اثر دارو نیز توانسته قند خون رت‌های دیابتی را در حد قند خون رت‌های درمان شده با داروی پیوگلیتازون پایین بیاورد. کاهش معنی‌دار و قابل توجه غلظت گلوکز سرم در مدل‌های رت دیابتی پس از تجویز عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل، قویاً مکانیسم‌های متعددی را در سطوح مختلف بیولوژیکی پیشنهاد می‌کند که نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر در آینده است. یکی از محتمل‌ترین توجیه‌های این اثر، بهبود احتمالی عملکرد سلول‌های بتا لوزالمعده (پانکراس) و افزایش حساسیت آن‌ها به محرک‌های گلوکزی، که در نهایت به ترشح بهتر انسولین منجر می‌شود، است. فراتر از تأثیرات انسولینی، شواهد نشان می‌دهند که این عصاره می‌تواند دارای فعالیت‌های ضد دیابت محیطی باشد. به

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

طور خاص، ترکیبات فعال زیستی موجود در عصاره می‌توانند اثر مهاری (Inhibitory Effect) بر روی آنزیم‌های کلیدی درگیر در فرایند تولید گلوکز در کبد اعمال کنند؛ این شامل کاهش فعالیت گلوکونئوژنز (مسیر ساخت گلوکز از پیش‌سازهای غیرکربوهیدراتی) و مهار مسیرهای گلیکوژنولیز (تجزیه گلیکوژن کبدی به گلوکز) است که هر دو عامل اصلی هایپرگلیسمی ناشتای دیابتی هستند. همچنین، تأثیر بالقوه بر افزایش جذب گلوکز وابسته به انسولین در بافت‌های محیطی (مانند عضله و بافت چربی) و بهبود حساسیت به انسولین در گیرنده‌های محیطی، می‌تواند سهم بسزایی در پاکسازی سریع‌تر گلوکز از گردش خون داشته باشد. در مجموع، یافته‌های این پژوهش، با تأیید نتایج مطالعات پیشین در ادبیات علمی، نقش اثبات‌شده‌ی عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل را به عنوان یک عامل هیپوگلیسمیک قوی که از طریق تعدیل چندگانه مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دیابت نوع ۲ عمل می‌کند، به طور محکم مستند می‌سازد (۱۶، ۱۷). یکی از شاخص‌های کلیدی در ارزیابی اثربخشی درمان‌های مرتبط با دیابت، اندازه‌گیری سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) است. همان طور که به درستی اشاره شد، در افراد مبتلا به دیابت، به دلیل افزایش پایدار غلظت گلوکز در جریان خون، تمایل به واکنش گلوکز با هموگلوبین افزایش می‌یابد. این واکنش غیرآنزیمی، که منجر به تشکیل HbA1c می‌شود، بازتاب‌دهنده میانگین سطح قند خون در طول ۲ تا ۳ ماه گذشته است. در مطالعه حاضر، ما مشاهده کردیم که گروه دیابتی شاهد (که هیچ مداخله درمانی دریافت نکرده‌اند) بالاترین میزان HbA1c را نشان داد. این یافته با پاتوفیزیولوژی شناخته شده دیابت نوع ۲ همخوانی دارد، جایی که هیپرگلیسمی مزمن منجر به افزایش قابل توجه HbA1c می‌شود. در مقایسه، گروه‌هایی که تحت درمان با عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل (*Citrullus colocynthis*) یا داروی پیوگلیتازون قرار گرفتند، کاهش معنی‌داری در سطح HbA1c نشان دادند. این کاهش در سطوح HbA1c در گروه‌های درمانی، قویاً نشان‌دهنده اثر کاهنده قند خون هر دو مداخله (عصاره گیاهی و داروی شیمیایی) است. کاهش هیپرگلیسمی به طور مستقیم منجر به کاهش تشکیل HbA1cمی‌شود. این یافته ها با مطالعات پیشین همسو است. برای مثال مطالعه Barghamadiو همکاران :آن‌ها نیز با تجویز دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هندوانه ابوجهل، کاهش محسوسی در HbA1c نسبت به گروه کنترل مشاهده کردند که از نظر آماری معنی‌دار بود (۱۸). مطالعه Jayaraman و همکارانش نشان دادند که در مدل دیابتی آن‌ها، HbA1c در گروه دیابتی ۱۲٪ بود. در گروهی که گلی‌بنکلامید (یک داروی کاهنده قند خون) دریافت کردند، HbA1c به ۸ mmol/mol رسید. تجویز عصاره در دوزهای ۳۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، HbA1c را به ترتیب به ۷ و ۸ mmol/mol کاهش داد (۱۹). این همخوانی در نتایج، اعتبار مکانیسم پیشنهادی ما را تقویت می‌کند که عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل از طریق کاهش سطح گلوکز خون، به طور مؤثری منجر به کاهش تولید هموگلوبین گلیکوزیله می‌شود. این یافته‌ها اهمیت عصاره هندوانه ابوجهل را به عنوان یک عامل بالقوه در مدیریت بالینی دیابت نوع ۲ برجسته می‌سازند. عصاره هندوانه‌ابوجهل و داروی پیوگلیتازون هر دو روش درمان ما، باعث کاهش میزان تولید انسولین می‌شوند، در حالی‌که میزان انسولین در افراد دیابتی نوع ۲ در حالت طبیعی بالاست. همچنین بدن نمی‌تواند به میزان انسولین تولید شده پاسخ کافی دهد (مقاومت به انسولین)؛ پس بنابراین مقدار انسولین به همان صورت بالا می‌ماند. پیوگلیتازون با بهبود حساسیت به انسولین از طریق عملکرد خود درپروکسی زوم PPAR γ1 (Peroxisome proliferator activated receptor) و PPAR γ2، کنترل قند خون را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بهبود می بخشد و از طریق عملکرد در PPAR α بر متابولیسم لیپیدها تأثیر می‌گذارد. نتایج این فعل و انفعالات شامل افزایش ناقل گلوکز ۱ و ۴، کاهش اسیدهای چرب آزاد، افزایش سیگنال دهی انسولین، کاهش فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و بازسازی بافت چربی است. اینها با هم می‌توانند جذب و استفاده گلوکز را در اندام های محیطی افزایش دهند و گلوکونئوژنز را در کبد کاهش دهند و در نتیجه مقاومت به انسولین را کاهش دهند (۱۷). در این مطالعه به این نتایج دست یافتیم که در تمامی گروه‌ها کاهش معنی‌دار انسولین را شاهد بودیم. مطالعه Ebrahimi و همکارانش با مطالعه ما هم-سو است، نتایج به‌دست‌آمده از این پژوهش مبنای قوی برای بازنگری در پتانسیل درمانی عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل فراهم می‌آورد، به ویژه آنکه عملکرد آن در کاهش قند خون به طور قابل ملاحظه‌ای با پیوگلیتازون، یک داروی استاندارد شناخته‌شده در درمان دیابت نوع ۲، مقایسه شد (۲۰). همان طور که در بخش یافته‌ها ذکر شد، یکی از جنبه‌های کلیدی که در طب سنتی نیز به آن اشاره شده، نقش این عصاره در بهبود عملکرد سلول‌های بتا پانکراس است. برخلاف عوامل دارویی که ممکن است منجر به تحریک بیش از حد ترشح انسولین شوند، فرضیه این است که عصاره

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

Citrullus colocynthis دارای یک اثر تعدیلی (Modulatory) است؛ یعنی می‌تواند ترشح انسولین را به سمت سطوح فیزیولوژیک و نرمال هدایت کند و از هایپرگلیسمی جلوگیری کند، بدون آنکه خطر افت شدید قند خون (هیپوگلیسمی) را به شکلی غیرقابل کنترل افزایش دهد، چرا که بهبود عملکرد ارگان ترشح‌کننده، به جای تحریک صرف هدف اصلی است. در موازات این اثر بر منشأ انسولین، هر دو عامل، یعنی عصاره گیاهی و داروی پیوگلیتازون، مکانیزم مشترک و مهمی را به اشتراک می‌گذارند که عامل اصلی کاهش مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی است. پیوگلیتازون به عنوان یک آگونیست انتخابی گیرنده فعال شده توسط تکثیر پراکسی‌زوم (PPAR-γ) شناخته می‌شود (۲۱)؛ فعال‌سازی این گیرنده باعث افزایش بیان ژن‌های مرتبط با حساسیت به انسولین در بافت‌های چربی، عضلانی و کبدی می‌گردد. یافته‌های پژوهش ما نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی هندوانه ابوجهل نیز قادر است به واسطه ترکیبات فعال خود (مانند فیتواستروئیدها یا گلیکوزیدهای خاص)، اثر مشابهی را القا کند. این افزایش حساسیت بافت‌های هدف به انسولین به معنای تسهیل ورود گلوکز از جریان خون به داخل سلول‌ها برای مصرف انرژی یا ذخیره‌سازی است، که نتیجه نهایی آن کاهش سطح گلوکز خون و بهبود پروفایل متابولیک بیمار دیابتی است. این عملکرد دوگانه –یعنی حمایت از عملکرد پانکراس برای ترشح کافی و بهبود پاسخ بافت‌های محیطی به انسولین موجود – نشان‌دهنده یک رویکرد جامع درمانی توسط عصاره است که فراتر از یک مکانیسم واحد عمل می‌کند. این پدیده، پیچیدگی فارماکولوژیک عصاره‌های طبیعی را در مقایسه با داروهای تک‌هدفه برجسته می‌سازد. این هم‌افزایی بین بهبود ترشح و افزایش حساسیت، توضیح می‌دهد که چرا غلظت‌های خاصی از عصاره توانسته‌اند عملکردی معادل (یا حتی کمی بهتر در برخی پارامترها) نسبت به پیوگلیتازون در مدل‌های آزمایشگاهی از خود نشان دهند. در نهایت، باید تأکید کرد که نتایج این مطالعه، یافته‌های پیشین را که بر اثرات هیپوگلیسمی *Citrullus colocynthis* صحه می‌گذارند، تقویت می‌کند. این گیاه نه تنها یک کاهنده قند خون صرف نیست، بلکه یک تعدیل‌کننده متابولیک است که با بهبود کارایی انسولین (چه از طریق تولید و چه از طریق گیرندگی)، پتانسیل بالایی برای استفاده در مدیریت طولانی‌مدت دیابت نوع ۲، به ویژه به عنوان یک مکمل درمانی یا پیش‌ساز دارویی، دارد. مطالعات آتی باید با جدیت بیشتری بر روی جداسازی ایزوله ترکیبات فعال و تأیید نقش آن‌ها در فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ PPAR-γ و بهبود مورفولوژی پانکراس متمرکز شوند تا از پتانسیل کامل این منبع طبیعی بهره‌برداری گردد (۲۶-۲۰). همچنین در بیماران دیابتی میزان فاکتورهای التهابی افزایش پیدا می‌کند، زیرا این فاکتورهای التهابی برای مثال TNF-α باعث مختل شدن مسیر سیگنالینگ انسولین می‌شوند، مقدار این فاکتور در گروه‌های عصاره و دارو به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت تا حدی که این میزان کاهش از گروه کنترل نیز پایین‌تر دیده شد. در مطالعه‌ای که در مجموع دلیل را این‌گونه می‌توان توجیه کرد که اختلالات ایمنی ذاتی ممکن است در ایجاد عوارض دیابتی نقش داشته باشد و عصاره هندوانه ابوجهل می‌تواند در این اختلالات عملکردی به خصوص بیماری دیابت اثر تعدیل کننده داشته باشد. در نهایت ما گمانه‌زنی می‌کنیم که عصاره ممکن است انتشار سایتوکاین‌های وابسته به *NF-κB* (Nuclear factor kappa B) از جمله TNF-α را مهار کند. از طرفی عصاره هندوانه ابوجهل و داروی پیوگلیتازون حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند، در نتیجه سبب بهبود عملکرد انسولین می‌شوند و شاید این‌گونه انسولین تولید برخی سایتوکاین‌ها از جمله TNF-α را از طریق مسیر وابسته به Akt activated، eNOS- NO مهار می‌کند. برای ارائه یک تبیین جامع از نتایج مشاهده شده، ضروری است که اثرات متابولیکی عصاره هیدروالکلی *Citrullus colocynthis* را در بستر مکانیسم‌های مولکولی التهاب مزمن کم‌درجه (Low-Grade Chronic Inflammation) که مشخصه اصلی دیابت نوع ۲ است، مورد بررسی قرار دهیم. فرضیه کلیدی ما این است که عصاره، علاوه بر اثرات مستقیمی که بر متابولیسم گلوکز دارد، از طریق مهار مسیرهای التهابی نیز به بهبود وضعیت بیمار کمک می‌کند. به طور خاص، ما گمانه‌زنی می‌کنیم که ترکیبات فعال موجود در عصاره، دارای خاصیت قوی در مهار فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا بی *NF-κB* باشند. *NF-κB* یک عامل رونویسی کلیدی است که نقش محوری در تنظیم پاسخ‌های التهابی در بدن ایفا می‌کند. فعال شدن بیش از حد این مسیر، منجر به افزایش بیان پروتئین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروزکننده تومور آلفا TNF- α و اینترلوکین‌های التهابی می‌گردد. TNF- α به طور مستقیم با ایجاد مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی (مانند سلول‌های عضلانی و آدیپوسیت‌ها) مرتبط است، چرا که با اختلال در آبشارهای سیگنالینگ انسولین عمل می‌کند. بنابراین، هرگونه مهارکننده موفقی برای مسیر *NF-κB* ، مانند آنچه انتظار می‌رود از عصاره *C. colocynthis* سر بزند، مستقیماً به کاهش التهاب موضعی و

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

سیستمیک و در نتیجه افزایش مجدد حساسیت سلول‌ها به انسولین کمک خواهد کرد. این افزایش حساسیت، یک حلقه بازخورد مثبت با مسیر سیگنالینگ انسولین ایجاد می‌کند. هنگامی که حساسیت سلول‌ها به انسولین بهبود می‌یابد (چه به دلیل مهار التهاب توسط عصاره و چه به دلیل اثر آگونیستی پیوگلیتازون بر PPAR-γ)، سیگنال‌رسانی انسولین از طریق گیرنده خود (IR) تقویت می‌شود. این سیگنال تقویت‌شده، منجر به فعال‌سازی مؤثرتر مسیرهای پایین‌دستی، به ویژه مسیر PI3K/Akt (phosphoinositide 3 - Protein Kinase B) /kinase می‌گردد. فعال‌سازی Akt (پروتئین کیناز B) یک رویداد حیاتی است که نه تنها منجر به انتقال گلوکز به داخل سلولاز طریق GLUT4 می‌شود، بلکه به طور موازی اثرات محافظتی و ضدالتهابی نیز اعمال می‌کند. در این زمینه، فعال شدن Akt می‌تواند به افزایش بیان و عملکرد اندوتلیال نیتریک اکسید سنتاز eNOS-NO منجر شود، که این امر تولید نیتریک اکسید NO (Nitric Oxide) را افزایش می‌دهد. NO یک مولکول سیگنال‌دهنده قوی است که اثرات وازودیلاتوری دارد و همچنین در تعدیل مسیرهای التهابی و سیگنالینگ انسولین نقش حمایتی ایفا می‌کند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که مکانیسم کاهش قند خون توسط عصاره هندوانه ابوجهل (و پیوگلیتازون) یک اثر چندوجهی است: الف) تعدیل مستقیم پانکراس (همانطور که در بالا بحث شد)، ب) کاهش التهاب مزمن از طریق تضعیف محور *NF-κB* و مهار سایتوکاین‌هایی مانند TNF- α و ج) تقویت آبشار سیگنالینگ انسولین از طریق مسیرهای Akt و eNOS-NO. این تداخل هم‌زمان در مسیرهای التهابی و متابولیکی، توضیح قوی‌تری برای اثربخشی قوی مشاهده‌شده در این مطالعه نسبت به رویکردهای تک‌بعدی ارائه می‌دهد (۲۹-۲۷). یافته‌های تحقیق حاضر نشان‌دهنده یک مکانیسم بالقوه مهم دیگر در اثر هیپوگلیسمی (کاهش قند خون) عصاره *Citrullus colocynthis* است که آن را در مسیر عملکردی داروی استاندارد پیوگلیتازون قرار می‌دهد (تعدیل آدیپوکاین‌ها). به طور خاص، مشاهده شد که عصاره در غلظت مؤثر (mg/kg ۲۰۰) توانایی کاهش معنی‌دار سطوح آدیپوکاین رزیسین (Resistin) در سرم را دارد، که این اثر به طور نزدیکی با اثر مشاهده شده در گروه درمانی با پیوگلیتازون مقایسه می‌شود. این یافته‌ها با مطالعه Bajaj M و همکارانش که اثر داروی پیوگلیتازون را بر رزیستین مطالعه کرده بودند هم سو بود، ولی متاسفانه مطالعه‌ای که اثر هم‌زمان داروی پیوگلیتازون و هندوانه ابوجهل را بر رزیستین مطالعه کرده باشند وجود نداشت (۳۰). این بدیهی است که میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در افراد دیابتی و همچنین میزان آنزیم‌های آنتی اکسیدان نیز در این افراد کاهش می‌یابد (۳۱). در این مطالعه دیدیم که میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی تام گروه دیابتی شاهد با تمامی گروه ها بشدت کاهش یافته بود و این میزان اختلاف معنی‌دار با تمامی گروه‌ها را رقم زده بود. همچنین گروه دریافت کننده داروی پیوگلیتازون و عصاره ۲۰۰mg/kg به یک میزان تغییرات داشتند که این میزان تغییرات بیشتر از ظرفیت آنتی اکسیدانی تام، گروه عصاره ۱۰۰ mg/kg و ۴۰۰ mg/kg بود. در مطالعه‌ای Ostovan و همکارانش یافتند که در رت‌های دیابتی میزان H2O2 افزایش و میزان مالون دی آلدئید و کاتالاز پراکسیداز وسوپراکسید دیسموتاز نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود، همچنین در رت‌های دیابتی درمان شده با عصاره هندوانه ابوجهل، میزان H2O2 کاهش و میزان مالون دی آلدئید و کاتالاز پراکسیداز وسوپراکسید دیسموتاز نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود (۳۲). در مطالعه دیگری که توسط Dallak و همکارانش صورت گرفت، میزان آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در گروه دریافت کننده عصاره افزایش یافته بود (۳۳). این دو مطالعه با پژوهش ما هم جهت بودند، هر چند که اندازه گیری میزان TAC به شیوه مطالعه ما در هیچ پژوهشی صورت نگرفته است. دلیل این افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام را می‌توان این گونه بیان کرد که در بیماری دیابت میزان تولید گونه‌های فعال رادیکال آزاد (ROS) افزایش پیدا می‌کند، در نتیجه بدن در صدد افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بر می‌آید، همچنین داروی پیوگلیتازون با کاهش اسید های چرب آزاد (با کاهش لیپولیز) از اکسیداسیون زیاد آنها و در نتیجه تولید بیش از اندازه رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کند. عصاره هندوانه ابوجهل نیز می‌تواند با کاهش سطح لیپیدهای خون (که به دنبال آن لیپولیز نیز کم می‌شود)، بتا اکسیداسیون و تولید رادیکال‌های آزاد را کاهش دهد. از طرفی عصاره هندوانه ابوجهل امکان دارد باعث افزایش بیان آنزیم‌های آنتی اکسیدان شود و یا در ترکیبات موجود در گیاه جزء آنتی اکسیدانی وجود داشته باشد. رزیسین یک آدیپوکاین پیش‌التهابی است که عمدتاً توسط سلول‌های چربی (آدیپوسیت‌ها) ترشح شده و مستقیماً با القای مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی (مانند کبد و عضله) مرتبط است. این آدیپوکاین با اختلال در مسیر سیگنالینگ انسولین، به ویژه از طریق مهار فعال‌سازی Akt، عمل می‌کند. این یافته‌ها قویاً این فرضیه را مطرح می‌سازند که عصاره *C. colocynthis* نه تنها از طریق بهبود

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

عملکرد پانکراس (تولید انسولین) و افزایش حساسیت بافتی (توسط PPAR-γ یا مسیرهای مشابه) عمل می‌کند، بلکه با سرکوب مستقیم ترشح رزیسین، سد التهابی و متابولیکی را از میان برمی‌دارد. بنابراین، کاهش همزمان رزیسین و بهبود قند خون، نشان‌دهنده یک رویکرد چند هدفی (Pleiotropic) توسط عصاره است که مشابه الگوی عمل آگونیست‌های فعال‌کننده PPAR-γ (مانند پیوگلیتازون) در جهت کاهش التهاب مزمن درجه پایین مرتبط با چاقی و دیابت نوع ۲ عمل می‌کند. در مجموع به نظر می‌رسد که عصاره هندوانه‌ابوجهل با کاهش سطح گلوکز خون ، کاهش فاکتورهای التهابی (TNF-α) و کاهش آدیپوکاین مستعدکننده فرد به دیابت نوع ۲ یعنی Resistin و نرمال کردن انسولین، درمان موثری جهت کنترل دیابت و پیشگیری از عوارض ناشی از آن، مانند اختلالات قلبی-عروقی باشد. هرچند مطالعات بیشتری جهت روشن شدن مکانیزم مولکولی اثرات این عصاره ضروری به‌نظر می‌رسد؛ زیرا به‌نظر می‌رسد که این گیاه دارای بخش توکسیکی است. بنابراین بهتر است که ابتدا عصاره‌گیری شود سپس فرکشن‌بندی صورت گیرد و دقیقا فرکشن موردنظری که بیش‌ترین اثرات را روی کاهش قندخون دارد جدا شود و فرکشن‌های توکسیک دور ریخته و آن فرکشن موثر بر قند خون در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

REFERENCES

1. Mukhtar Y, Galalain A, Yunusa U. A modern overview on diabetes mellitus: a chronic endocrine disorder. Eur J Biol 2020;5:1-14.

2. Besser RE, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2022;23:1175-87.

3. Dowarah J, Singh VP. Anti-diabetic drugs: recent approaches and advancements. Bioorg Med Chem 2020;28:115263.

4. Oyebode O, Orji R. Identifying adverse drug reactions from patient reviews on social media using natural language processing. Health Informatics J 2023;29:14604582221136712.

5. Cheraghi J, Nouraee A, Havasi M, Mami S. Barrasi asarat toxic asareh hydroalcoholi Hendavaneh Abujahl (Citrullus colocynthis) bar enzymehaye kabedi va factorhaye kolevi dar mushhaye sahrayi. Jundishapur Sci Med J 2024;23:303-12. [In Persian]

6. Huseini HF, Darvishzadeh F, Heshmat R, Jafariazar Z, Raza M, Larijani B. The clinical investigation of Citrullus colocynthis (L.) Schrad fruit in treatment of type II diabetic patients: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. Phytother Res 2009;23:1186-9.

7. Najafi S, Ramazani A. Phytochemical analysis of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad and study of its antibacterial activity in vitro. Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy 2023;15:1-10.

8. Ghauri AO, Ahmad S, Rehman T. In vitro and in vivo anti-diabetic activity of Citrullus colocynthis pulpy flesh with seeds hydro-ethanolic extract. J Complement Integr Med 2020;17:20180228.

9. Drissi F, Lahfa F, Gonzalez T, Peiretti F, Tanti JF, Haddad M, et al. A Citrullus colocynthis fruit extract acutely enhances insulin-induced GLUT4 translocation and glucose uptake in adipocytes by increasing PKB phosphorylation. J Ethnopharmacol 2021;270:113772.

10. Eckland DA, Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000;108:S234-42.

11. Waugh J, Keating GM, Plosker GL, Easthope S, Robinson DM. Pioglitazone: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2006;66:85-109.

12. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia 2008;51:216-26.

13. Damasceno DC, Netto AO, Iessi IL, Gallego FQ, Corvino SB, Dallaqua B, et al. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. Biomed Res Int 2014;2014:819065.

14. Salleh NH, Zulkipli IN, Mohd Yasin H, Ja'afar F, Ahmad N, Wan Ahmad WAN, et al. Systematic review of medicinal plants used for treatment of diabetes in human clinical trials: an ASEAN perspective. Evid Based Complement Alternat Med 2021;2021:5570939.

15. Oryan A, Hashemnia M, Hamidi AR, Mohammadalipour A. Effects of hydro-ethanol extract of Citrullus colocynthis on blood glucose levels and pathology of organs in alloxan-induced diabetic rats. Asian Pac J Trop Dis 2014;4:125-30.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]

16. Ruchko E, Chernysheva M, Sokolov V, Starinnov Z, Sabirov M, Vasiliev A. β-cell heterogeneity and molecular plasticity in type 2 diabetes: multi-omics perspectives and the role of gut microbiota. Front Cell Dev Biol 2025;13:1698296.

17. Shannon CE, Daniele G, Galindo C, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Pioglitazone inhibits mitochondrial pyruvate metabolism and glucose production in hepatocytes. FEBS J 2017;284:451-65.

18. Barghamdi B, Ghorat F, Asadollahi K, Sayehmiri K, Peyghambari R, Abangah G. Therapeutic effects of Citrullus colocynthis fruit in patients with type II diabetes: a clinical trial study. J Pharm Bioallied Sci 2016;8:130.

19. Kumar S, Kumar D, Jusha M, Saroha K, Singh N, Vashishta B. Antidiabetic and antioxidant activities of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. fruits in streptozotocin-induced diabetic rats. J Ethnopharmacol 2008;115:384-388.

20. Ebrahimi E, Mohammadzadeh G, Mansouri E, Aberomand M. Effects of hydro-alcoholic leaf extract of Citrullus colocynthis on biochemical factors and histopathological changes in streptozotocin-induced diabetic rats. Jundishapur J Nat Pharm Prod 2016;11:e33214.

21. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, Odaka H, Momose Y, Sugiyama Y, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. Biochem Biophys Res Commun 2000;278:704-11.

22. Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. Metabolism 2007; 56: 444-50.

23. Lakshmi B, Sendrayaperumal V, Subramanian S. Beneficial effects of Citrullus colocynthis seeds extract studied in alloxan-induced diabetic rats. Int J Pharm Sci 2013;19:47-55.

24. Afshari A, Salimi F, Nowrouzi A, Khalili MB, Bakhtiyari S, Hassanzadeh G, et al. Differential expression of gluconeogenic enzymes in early- and late-stage diabetes: the effect of Citrullus colocynthis (L.) Schrad seed extract on hyperglycemia and hyperlipidemia in Wistar-Albino rats model. Clin Phytosci 2021;7:1-22.

25. Javadzadeh HR, Davoudi A, Davoudi F, Valizadegan G, Goodarzi H, Mahmoodi S, et al. Citrullus colocynthis as the cause of acute rectorrhagia. Case Rep Emerg Med 2013;2013:652192.

26. Al-Ghaithi F, El-Ridi MR, Adeghate E, Amiri MH. Biochemical effects of Citrullus colocynthis in normal and diabetic rats. Mol Cell Biochem 2004;261:143-9. [

27. Moller DE. Potential role of TNF-α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab 2000;11:212-7.

28. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. Mol Med 2008;14:222-31.

29. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. Arch Physiol Biochem 2008;114:183-94.

30. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Pratipanawatr T, DeFronzo RA. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. Int J Obes 2004;28:783-9.

31. Toescu V, Nuttall S, Martin U, Nightingale P, Kendall M, Brydon P, et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. Clin Sci 2004;106:93-8.

32. Ostovan F, Gol A, Javadi A. Investigating the effects of Citrullus colocynthis pulp on oxidative stress in testes and epididymis in streptozotocin-induced diabetic male rats. Int J Reprod Biomed 2017;15:41.

33. Dallak M. In vivo hypolipidemic and antioxidant effects of Citrullus colocynthis pulp extract in alloxan-induced diabetic rats. Afr J Biotechnol 2011;10:9898-903.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-23]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1405.36.2.3.8]